



⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND

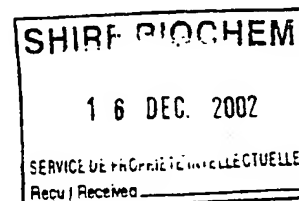


DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 20 247 A 1**

⑤ Int. Cl. 7
A 61 K 31/675

⑦ Aktenzeichen: 199 20 247.8
② Anmeldetag: 3. 5. 1999
④ Offenlegungstag: 16. 11. 2000



DE 199 20 247 A 1

⑦ Anmelder:
Jomaa, Hassan, 35398 Gießen, DE

⑦ Vertreter:
Patentanwälte Reichel und Reichel, 60322 Frankfurt.

⑦ Erfinder:
gleich Anmelder

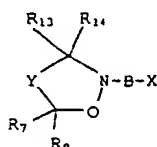
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤ Arzneimittel mit einem Gehalt an Verbindungen mit einem Stickstoff-Sauerstoff-Heterocyclus als Wirkstoff und ihre Verwendung

⑤ Die Erfindung betrifft Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)

laktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, verursacht durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten.



(I)

wobei Y eine C₁₋₃-Alkenylengruppe ist,
wobei B aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C₁₋₂₆-Alkenylengruppen besteht, wobei ein C-Atom durch ein Sauerstoffatom und ein C-Atom durch ein Schwefelatom ersetzt sein können oder zwei C-Atome durch einen S-Heterocyclus ersetzt sein können, und
wobei X für die phosphororganische Gruppe



oder für die Aminogruppe



steht,
sowie ihre Verwendung zur therapeutischen und prophyl-

DE 199 20 247 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Arzneimittel mit einem Gehalt an Verbindungen mit einem Stickstoff-Sauerstoff-Heterocyclus als Wirkstoff sowie ihre Salze, Ester und Salze der Ester und ihre Verwendung zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden.

Es besteht ein starker Bedarf, für die Bereicherung der Behandlung von Mensch und Tier Arzneimittel bereitzustellen, die eine starke Wirksamkeit gegen Infektionen besitzen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Substanz bereitzustellen, die bei Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten bei Menschen und Tieren einsetzbar ist und die oben angegebenen Bedingungen erfüllt.

In der US-Patentschrift 4 209 512 sind Phosphonsäurederivate mit einem Stickstoff-Sauerstoff-Heterocyclus als Insektizide und Acarizide offenbart.

Überraschend hat sich nun herausgestellt, daß Arzneimittel entsprechend Anspruch 1, die Verbindungen mit einem Stickstoff-Sauerstoff-Heterocyclus enthalten, die oben angegebene Aufgabe lösen. Diese Stoffgruppe zeigt eine antiinfektiöse Wirkung gegen Viren, Bakterien, Pilze, ein- und mehrzellige Parasiten.

Die erfindungsgemäß in den Arzneimitteln enthaltenen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (I):

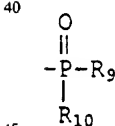


25 wobei Y eine C₁₋₃-Alkenylengruppe ist, die mit den Substituenten R₁ und R₂ und gegebenenfalls mit den Substituenten R₃ bis R₆ substituiert ist,

30 wobei R₁ bis R₈ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, substituierten und unsubstituierten Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkoxy-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Alkoxy-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Aminogruppen und substituierten, unsubstituierten Thio-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Sulfonyl-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Sulfinyl-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen und substituierten oder unsubstituierten Acylresten besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können und

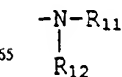
35 R₁₃ und R₁₄ wie R₁ bis R₈ definiert sind oder gemeinsam eine Oxogruppe bilden,

40 wobei X für die phosphororganische Gruppe



steht, wobei R₉ und R₁₀ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten (C₁₋₂₆)-Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Hydroxy-(C₁₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, Halogen, OX₉ oder OX₁₀ besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, wobei X₉ oder X₁₀ gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten (C₁₋₂₆)-Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Hydroxy-(C₁₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituiertem und unsubstituiertem Acyl einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können,

oder wobei X für die Aminogruppe



steht, wobei R₁₁ und R₁₂ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkoxy-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Alkoxy-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Aminogruppen und substituierten, unsubstituierten Thio-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Sulfonyl-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Sulfinyl-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen und substituierten oder unsubstituierten Acylresten besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können.

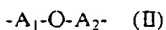
tuieren und unsubstituierten Cycloalkoxy-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Alkoxy-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen und substituierten oder unsubstituierten Acylresten besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können,

wobei B aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus substituierten und unsubstituierten C₁₋₂₆-Alkenylengruppen besteht, wobei ein C-Atom durch ein Sauerstoffatom und ein C-Atom durch ein Schwefelatom ersetzt sein können oder zwei C-Atome durch einen S-Heterocyclen ersetzt sein können und wobei jeder Alkenylrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und mit ein oder mehreren Hydroxygruppen, Halogengruppen oder Oxogruppen substituiert sein kann.

Bevorzugt bilden R₁₃ und R₁₄ gemeinsam eine Oxogruppe in α -Position zum Stickstoffatom.

Bevorzugt steht Y für eine Methylengruppe, die besonders bevorzugt mit zwei Methylgruppen substituiert ist.

Vorteilhaft sind ferner Verbindungen, in denen B für die Ethergruppe (II)



steht, wobei A₁ wegfällt oder ein (C₁₋₉)-Alkylrest ist, und A₂ wegfällt oder aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus (C₁₋₉)-Alkylresten, einem Schwefelatom und einem (C₃₋₈)-Heterocyclen besteht, der mindestens ein Schwefelatom aufweist, besteht. Besonders bevorzugt stehen A₁ und A₂ jeweils für eine Methylengruppe.

Vorteilhaft sind ebenfalls Verbindungen, in denen B für die Ketogruppe (III)



steht, wobei A₃ und A₄, von denen eines oder auch beide wegfallen können, gleich oder verschieden sind, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus (C₁₋₉)-Alkylresten besteht, wobei sämtliche (C₁₋₉)-Alkylreste verzweigt oder unverzweigt sein können, eine oder mehrere Doppelbindungen aufweisen können oder mit einer Hydroxylgruppe oder einer Halogengruppe substituiert sein können. Besonders bevorzugt fällt A₃ weg und A₄ steht für eine Methyl- oder eine Äthylengruppe.

Bevorzugt ist B ferner eine 2-Hydroxypropylengruppe.

R₉ und R₁₀ stehen bevorzugt für OX₉ und OX₁₀, wobei X₉ und X₁₀ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, insbesondere Natrium und Kalium, und Methyl, Äthyl besteht.

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

"Acyl" ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbonsäure oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure, oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

Alkanoyl (z. B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.);

Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.);

Alkylthioalkanoyl (z. B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.);

Alkansulfonyl (z. B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.);

Alkoxy-carbonyl (z. B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl etc.);

Alkylcarbamoyl (z. B. Methylcarbamoyl etc.);

(N-Alkyl)-thiocarbamoyl (z. B. (N-Methyl)-thiocarbamoyl etc.);

Alkylcarbamimidoyl (z. B. Methylcarbamimidoyl etc.);

Oxalo;

Alkoxyalyl (z. B. Methoxyalyl, Ethoxyalyl, Propoxyalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z. B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z. B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy etc.), Alkoxy-carbonyl, Acylamino (z. B. Benzyloxycarbonylamino etc.), Acyloxy (z. B. Acetoxy, Benzoyloxy etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z. B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituierte Alkanoyle zu nennen.

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituierter oder nicht substituierter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Toluoyl, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z. B. Benzoyl, Toluoyl, Xylyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);

Aralkanoyl (z. B. Phenylacetyl etc.);

Aralkenoyl (z. B. Cinnamoyl etc.);

Aryloxyalkanoyl (z. B. Phenoxyacetyl etc.);

Arylthioalkanoyl (z. B. Phenylthioacetyl etc.);

Arylaminoalkanoyl (z. B. N-Phenylglycyl, etc.);

Arensulfonyl (z. B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.);

Aryloxy-carbonyl (z. B. Phenoxy-carbonyl, Naphthyl-oxy-carbonyl etc.);

Aralkoxy-carbonyl (z. B. Benzyloxy-carbonyl etc.);

Arylcarbamoyl (z. B. Phenylcarbamoyl, Naphthylcarbamoyl etc.);

Arylglglyoxyloyl (z. B. Phenylglglyoxyloyl etc.).

- Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe bzw. den Alkanrest bereits angegeben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogealkanoyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie Arylthiocarbamoyl (z. B. Phenylthiocarbamoyl etc.); Arylcarbamimidoyl (z. B. Phenylcarbamimidoyl etc.).

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden, der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

- Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein aromatischer oder aliphatischer 5-bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z. B. Thiophenyl, Furoyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.); Heterocyclus-Alkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z. B. Thiophenyl-acetyl, Furylacetyl, Imidazolylpropionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und dergleichen.

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

- "Alkyl" ist, soweit nicht anders definiert, ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen. Er kann z. B. mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- (z. B. Fluor, Brom, Chlor), Oxoresten und Alkoxyresten, wie Methoxy-, Ethoxyresten, substituiert sein.

- "Alkoxyrest" ist, soweit nicht anders definiert, ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkoxyrest mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, wie ein Methoxy-, Ethoxyreste, etc. Er kann z. B. mit Hydroxy-, Amino-, Halogen-, Oxogruppen und Alkoxyresten, wie Methoxy-, Ethoxyresten, substituiert sein.

- "Alkoxy-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen" sind Alkoxyreste, die auch über einen Alkylrest an das Grundgerüst gebunden sein können. Die Alkyl- und Alkoxygruppen sind wie oben definiert.

- "Cycloalkyl-(C₀₋₂₆)-alkylreste" sind cyclische Verbindungen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatome, soweit sie nicht anders definiert sind, die direkt oder über einen Alkylrest an das Grundgerüst gebunden sind. Der Alkylrest kann verzweigt, unverzweigt und gesättigt oder mit Doppelbindungen ungesättigt sein. Mögliche Substituenten des Cycloalkylrestes sind u. a. Alkoxyreste, Alkylreste, Hydroxyreste, Halogenreste, Aminoreste, Oxoreste. Die Cycloalkylgruppen können mit der entsprechenden Anzahl an Doppelbindungen auch aromatisch sein, d. h. Aryl-(C₀₋₂₆)-alkylreste (z. B. Phenyl-, Pyridyl-, Naphthyl- etc.) sein. Insbesondere die aromatischen cyclischen Verbindungen können ferner Substituenten, wie Nitrogruppen und CF₃ und Phenylreste, enthalten.

- "Cycloalkoxy-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen" sind cyclische Verbindungen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatome, die über ein Sauerstoff direkt oder über einen Alkylrest gebunden an das Grundgerüst sind. Der Alkylrest kann verzweigt, unverzweigt und gesättigt oder mit Doppelbindungen ungesättigt sein. Mögliche Substituenten des Cycloalkylrestes sind u. a. Alkoxyreste (auch Alkylendioxyreste, wie Methylendioxy-), Alkylreste, Hydroxyreste, Halogenreste, Aminoreste, Oxoreste. Die Cycloalkylgruppen können mit der entsprechenden Anzahl an Doppelbindungen auch Mehrfachcyclen und aromatisch sein (z. B. Phenoxy-, Pyridoxy-, Naphthoxy- etc.). Insbesondere die aromatischen cyclischen Verbindungen können ferner Substituenten, wie Nitrogruppen, CF₃-Gruppen und Phenylreste, enthalten.

- "Aminoreste" können zum Beispiel mit den wie oben definierten Alkylresten oder Cycloalkyl-(C₀₋₂₆)-alkylresten substituiert sein.

- "Amino-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen" sind Aminoreste, die auch über einen Alkylrest an das Grundgerüst gebunden sein können. Die Alkyl- und Aminogruppen sind wie oben definiert.

- "Silylreste" können zum Beispiel mit den wie oben definierten Alkylresten oder Cycloalkyl-(C₀₋₂₆)-alkylresten substituiert sein.

- "Thio-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen", "Sulfonyl-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen" und "Sulfinyl-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen" können zum Beispiel mit den wie oben definierten Alkylresten oder Cycloalkyl-(C₀₋₂₆)-alkylresten substituiert sein. Die (C₀₋₂₆)-Alkylgruppen sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylreste wie Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, Butylen, Isobutylen, tert.-Butylen, Pentylen, Hexylen und dergleichen. Sie können Doppel- oder Dreifachbindungen enthalten und z. B. mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- (z. B. Fluor, Brom, Chlor), Oxoresten und Alkoxyresten, wie Methoxy-, Ethoxyresten, substituiert sein.

- Vorzugsweise können die Reste X₉ und X₁₀ so gewählt werden, daß Ester an der Phosphonogruppe bzw. Phosphinogruppe gebildet werden. Zu geeigneten Beispielen für solche Ester gemäß der Formel (I) zählen geeignete Mono- und Diester, und zu bevorzugten Beispielen für solche Ester gehören Alkylester (z. B. Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropylester, Butylester, Isobutylester, Hexylester etc.);

Aralkylester (Benzylester, Phenethylester, Benzhydrylester, Tritylester etc.);

- Arylester (z. B. Phenylester, Tolyester, Naphthylester etc.); Aroylalkylester (z. B. Phenacylester etc.); und Silylester (z. B. von Trialkylhalogensilyl, Dialkyldihalogensilyl, Alkyltrihalogensilyl, Dialkylarylhalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl, Dialkylalkylhalogensilyl, Dialkoxydihalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl etc.) und dergleichen.

Beim obigen Ester kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen.

Bevorzugt sind X_9 und X_{10} ein Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten. D. h. es werden die Salzverbindungen der phosphororganischen Verbindungen mit organischen oder anorganischen Basen (z. B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethylaminsalz, Lithanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Ethylendiaminsalz, N,N'-Dibenzylethylendiaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z. B. Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen gebildet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) lassen beispielsweise für Doppelbindungen enthaltende oder chirale Gruppen R_1 bis R_{14} und A_1 bis A_4 das Auftreten räumlicher Isomere zu. Die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen umfaßt alle räumlichen Isomere sowohl als Reinstoffe als auch in Form ihrer Mischungen.

Die Verbindungen sind insbesondere für die therapeutische und prophylaktische Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier geeignet, die durch Viren, Bakterien, ein- und mehrzellige Parasiten und Pilze hervorgerufen werden.

Die Verbindungen sind gegen einzellige Parasiten (Protozoen) wirksam, insbesondere gegen Erreger der Malaria und der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

Sie sind daher insbesondere als Malaria prophylaxe und als Prophylaxe der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose geeignet.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind insbesondere gegen die folgenden Bakterien einsetzbar:

Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes,

Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces,

Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphtheriae und Corynebacterium pseudotuberculosis,

Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium,

Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci, Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria monocytogenes,

Bakterien der Art Erysipelthrix rhusiopathiae,

Bakterien der Gattung Clostridium,

Bakterien der Gattung Yersinia, der Spezies Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica und Yersinia ruckeri,

Bakterien der Familie Mycoplasmataceae, der Gattungen Mycoplasma und Ureaplasma, insbesondere die Art Mycoplasma pneumoniae,

Bakterien der Gattung Brucella,

Bakterien der Gattung Bordetella,

Bakterien der Familie Neisseriaceae, insbesondere der Gattungen Neisseria und Moraxella, insbesondere die Arten Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae und Moraxella bovis,

Bakterien der Familie Vibrionaceae, insbesondere der Gattungen Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas und Photobacterium, insbesondere die Arten Vibrio cholerae, Vibrio anguillarum und Aeromonas salmonicida,

Bakterien der Gattung Campylobacter, insbesondere die Arten Campylobacter jejuni, Campylobacter coli und Campylobacter fetus,

Bakterien der Gattung Helicobacter, insbesondere die Art Helicobacter pylori,

Bakterien der Familien Spirochaetaceae und der Leptospiraceae, insbesondere der Gattungen Treponema, Borrelia und Leptospira, insbesondere Borrelia burgdorferi,

Bakterien der Gattung Actinobacillus,

Bakterien der Familie Legionellaceae, der Gattung Legionella, Bakterien der Familie Rickettsiaceae und Familie Bartonellaceae,

Bakterien der Gattungen Nocardia und Rhodococcus,

Bakterien der Gattung Dermatophilus,

Bakterien der Familie Pseudomonadaceae, insbesondere der Gattungen Pseudomonas und Xanthomonas,

Bakterien der Familie Enterobacteriaceae, insbesondere der Gattungen Escherichia, Klebstella, Proteus, Providencia, Salmonella, Serratia und Shigella,

Bakterien der Familie Pasteurellaceae, insbesondere der Gattung Haemophilus,

Bakterien der Familie Micrococcaceae, insbesondere der Gattungen Micrococcus und Staphylococcus,

Bakterien der Familie Streptococcaceae, insbesondere der Gattungen Streptococcus und Enterococcus und

Bakterien der Familie Bacillaceae, insbesondere der Gattungen Bacillus und Clostridium.

Damit eignen sich Verbindungen und ihre Derivate zur Behandlung der Diphtherie, der Acne vulgaris, der Listeriosen, des Rotlaufs bei Tieren, der Gasbrand beim Mensch und beim Tier, Pararotbrand bei Mensch und Tier, Tuberkulose bei Mensch und Tier, Lepra, und weitere Mykobakteriosen bei Mensch und Tier, der Paratuberkulose der Tiere, Pest, mesenterialen Lymphadenitis und Pseudotuberkulose bei Mensch und Tier, Cholera, Legionärskrankheit, Borreliose bei Mensch und Tier, Leptospirosen bei Mensch und Tier, Syphilis, Campylobacter-Enteritiden bei Mensch und Tier, Moraxella-Keratokonjungtivitis und Serositis der Tiere, Brucellosen der Tiere und des Menschen, Milzbrand bei Mensch und Tier, Aktinomykose bei Mensch und Tier, Streptotrichosen, Psittakose/Ornithose bei Tieren, Q-Fieber, Ehrlichiose.

Weiter ist der Einsatz nützlich bei der Helicobacter-Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes.

Es können auch Kombinationen mit einem weiteren Antibiotikum zur Behandlung der obengenannten Erkrankungen eingesetzt werden. Für Kombinationspräparate mit anderen Antinfektiva eignen sich insbesondere Isoniazid, Rifampi-

cin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Protionamid und Dapson zur Behandlung der Tuberkulose.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind ferner insbesondere bei Infektionen mit folgenden Viren einsetzbar:

- Parvoviridae: Parvoviren, Dependoviren, Densoviren,
- Adenoviridae: Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren,
- 5 Papovaviridae: Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (sogenannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren,
- Herpesviridae: Alle Herpesviren, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, alle humanen Herpesviren, humanes Herpesvirus 6, Humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8, Poxviridae: Pockenviren, Orthopox-, Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviren, Capriviren,
- 10 Leporipoxviren, alle primär hepatotropen Viren, Hepatitisviren: Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren: sämtliche Hepatitisviren, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren,
- Picornaviridae: Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren,
- 15 Caliciviridae: Hepatitis-E-Viren,
- Reoviridae: Reoviren, Orbiviren, Rotaviren,
- Togaviridae: Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestiviren, Rubellavirus,
- Flaviviridae: Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus,
- Orthomyxoviridae: Alle Influenzaviren,
- 20 Paramyxoviridae: Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus,
- Rhabdoviridae: Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskulares Stomatitisvirus,
- Coronaviridae: Coronaviren,
- Bunyaviridae: Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus,
- Hantavirus, Hantaanvirus,
- 25 Arenaviridae: Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus,
- Retroviridae: Retroviren, alle HTL-Viren, humanes T-cell Leukämievirus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, alle HI-Viren,
- Filoviridae: Marburg- und Ebolavirus,
- Slow-virus-Infektionen, Prionen,
- 30 Onkoviren und Leukämieviren.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind somit zur Bekämpfung folgender viraler Infekte geeignet:

- Eradikation von Papillomaviren zur Vorbeugung von Tumoren, insbesondere von Tumoren der Geschlechtsorgane verursacht durch Papillomaviren beim Menschen, Eradikation von JC-Viren und BK-Viren, Eradikation von Herpesviren, Eradikation humaner Herpesviren 8 zur Behandlung der Kaposi-Sarkoma, Eradikation von Zytomegalie-Viren vor
- 35 Transplantationen, Eradikation von Epstein-Barr-Viren vor Transplantation und zur Vorbeugung von Epstein-Barr-Viren-assoziierten Tumoren, Eradikation von Hepatitisviren zur Behandlung von chronischen Leber-Erkrankungen und zur Vorbeugung von Lebertumoren und Leberzirrhosen, Eradikation von Coxsackieviren bei Kardiomyopathien, Eradikation von Coxsackieviren bei Diabetes-mellitus-Patienten, Eradikation von Immunschwäche-Viren in Mensch und Tier,
- Behandlung von Begleitinfektionen in AIDS-Patienten, Behandlung von Entzündungen viraler Genese des Respirationstraktes (Larynxpapillome, Hyperplasien, Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis, Pneumonien), der Sinnesorgane (Keratokonjunktivitis), des Nervensystems (Poliomyelitis, Meningoenzephalitis, Enzephalitis, subakute sklerosierende Panenzephalitis, SSPE, progressive multifokale Leukoencephalopathie, Lymphozytäre Choriomeningitis), des Magen-Darm-Traktes (Stomatitis, Gingivostomatitis, Ösophagitis, Gastritis, Gastroenteritis, Durchfallerkrankungen), der Leber und
- 40 des Gallensystems (Hepatitis, Cholangitis, hepatozelluläres Karzinom), des lymphatischen Gewebes (Mononukleose, Lymphadenitis), des hämatopoetischen Systems, der Geschlechtsorgane (Mumpsorchitis), der Haut (Warzen, Dermatitis, Herpes labialis, Fieberbläschen, Herpes Zoster, Gürtelrose), der Schleimhäute (Papillome, Konjunktivapapillome, Hyperplasien, Dysplasien), des Herz-Blutgefäß-Systems (Arteritis, Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis), des Nieren-Harnweg-Systems, der Geschlechtsorgane (Anogenitale Läsionen, Warzen, Genitalwarzen, spitzen Kondylome, Dysplasien, Papillome, Zervixdysplasien, Condylomata acuminata, Epidermodysplasia verruciformis), der Bewegungsorgane
- 50 (Myositis, Myalgien), Behandlung der Maul- und Klauenseuche der Paarhufer, des Colorado-Zeckenfiebers, des Dengue-Syndroms, des hämorrhagischen Fiebers, der Frühsummermeningoenzephalitis (FSME) und des Gelbfiebers.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen, hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Ester und ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäßen Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt, können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten antiinfektiös wirkenden Mitteln (gemischt mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger) zubereitet werden.
- 55 Zu pharmazeutisch akzeptablen Verbindungen gehören Salze, die die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz anorganischer oder organischer Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure, bilden.

- 60 Pharmazeutisch besonders geeignet sind auch die Salze, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Ethanolaminsalz, Triethylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz und Salze einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz.

- Die Aktivität der Substanzen wird in einem Versuchssystem bestimmt. Dieses System beruht auf die Messung der Inhibition des Wachstums von Bakterien, Parasiten, Viren, Pilze oder Pflanzen in vitro. Hierzu werden zum Teil Versuchs-
- 65 verfahren verwendet, die dem Fachmann bekannt sind.

Zum Beispiel wird zur Bestimmung der Antimalaria Aktivität die Inhibition des Wachstums von Malaria Parasiten in Blutkulturen bestimmt.

Die Bestimmung der antibakteriellen Aktivität beruht auf Messung der Hemmung von Bakterienwachstum auf Nähr-

böden und in Flüssigkulturen.

Die Bestimmung der antiviralen Aktivität beruht auf Inhibition der Bildung von viralen Elementen in Zellkulturen.

Die Bestimmung der fungiziden Aktivität beruht auf Inhibition des Wachstums von Pilzen auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Einige der Mikroorganismen, die untersucht werden sollen, können nur in Tiernodellen untersucht werden. Hier werden die entsprechenden Modelle angewendet.

Substanzen, die eine Wirksamkeit in den in vitro Meßsystemen zeigen, werden in in vivo Modellen weiter untersucht. Die antiparasitäre, antivirale, fungizide oder antibakterielle Aktivität wird in den entsprechenden Tiernodellen weiter evaluiert.

Die pharmazeutisch wirksamen Mittel können in Form von pharmazeutischen Zubereitungen in Dosierungseinheiten zubereitet werden. Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nicht toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einheitsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C₁₂-Alkohol mit C₁₆-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonit, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformat, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Saccharin, enthalten.

Die Wirkstoffe der Formeln (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamt Mischung vorhanden sein.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Verbindungen können mit bisher beschriebenen Substanzen mit antihakterieller, antiviraler, antimykotischer und antiparasitärer Eigenschaften verwendet werden. Hierzu gehören insbesondere Verbindungen, die bereits in der Therapie Anwendung gefunden haben oder noch angewendet werden. Hierzu sind insbesondere geeignete Stoffe, die in der in der Roten Liste oder in Simon/Stille, Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 9. Auflage 1998 Schattauer Verlag, oder unter <http://www.customs.treas.gov/imp-exp/rulings/harmoniz/hrm129.html> im Internet mitaufgeführt. Insbesondere können die Derivate mit Penicilline, Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxypenicilline, Isoxazolypenicilline, Aminopenicilline, Ampicillin, Amoxixillin, Bacampicillin, Carboxypenicillin, Ticarcillin, Temocillin, Acylaminopenicilline, Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin, Apalcillin, Mecillinam, Cephalosporine, Cefazolin-Gruppe, Cefuroxim-Gruppe, Cefoxitin-Gruppe, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Latamoxef, Flomoxef, Cefotaxim-Gruppe, Cefozidim, Ceftazidim

Gruppe, Cefazidim, Cefipiron, Cefepim, übrige Cephalosporine, Cefsulodin, Cefoperazon, Oralcephalosporine der Cefalexin-Gruppe, Loracarbef, Cefprozil, neue Oralcephalosporine mit erweitertem Spektrum, Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Cefuroxim-Axetil, Cefetamet, Cefotiam-Hexetil, Cefdinir, Cefibuten, andere β -Lactam-Antibiotika, Carbapenem, Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Biapenem, Aztreonam, β -Lactamase-Hemmer, Clavulansäure/Amoxicillin, Clavulansäure/Ticarcillin, Sulbactam/Ampicillin, Tazobactam/Piperacillin, Tetracycline, Oxytetracyclin, Rolitetraxyl, Doxycyclin, Minocyclin, Chloramphenicol, Aminoglykoside, Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin, Spectinomycin, Makrolide, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Dirithromycin, Spiramycin, Josamycin, Lincosamide, Clindamycin, Fusidinsäure, Glykopeptid-Antibiotika, Vancomycin, Tecoplanin, Pristinamycin-Derivate, Fosfomycin, Antimikrobielle Folsäureantagonisten, Sulfonamide, Co-Trimoxazol, Trimethoprim, andere Diaminopyrimidin-Sulfonamid-Kombinationen, Nitrofurane, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Gyrase-Hemmer (Chinolone), Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin, Bay Y3118, Nitroimidazole, antimykobakterielle Mittel, Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Capreomycin, Prothionamid, Terizidon, Dapson, Clofazimin, Lokalanthibiotika, Bacitracin, Tyrothricin, Polymyxine, Neomycin, Kanamycin, Paromomycin, Mupirocin, antivirale Mittel, Acyclovir, Ganciclovir, Azidothymidin, Didanosin, Zalcitabin, Thiacytidin, Stavudin, Ribavirin, Idoxuridin, Trifluridin, Foscarnet, Amantadin, Interferone, Tibol-Derivate, Proteinase-Inhibitoren, Antimykotika, Polyene, Amphotericin B, Nystatin, Natamycin, Azole, Azole zur septischen Therapie, Miconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, UK-109.496, Azole für lokale Anwendung, Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Oxiconazol, Bifonazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ciclopiroxolamin, Tolnaftat, Nafifin, Terbinafin, Amorolfen, Antrachinone, Betulinic acid, Semianthrachinone, Xanthone, Naphtoquinone, Aryaminoalkohole, Chinin, Quinidine, Mefloquin, Halofantrin, Chloroquin, Amodiaquin, Acridin, Benzonaphthiridin, Mepacrin, Pyronaridin, Dapson, Sulfonamide, Sulfadoxin, Sulfalene, Trimethoprim, Proguanil, Chlorproguanil, Diaminopyrimidine, Pyrimethamin, Primaquin, Aminoquinoline, WR 238.605, Tetracyclin, Doxycyclin, Clindamycin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Artemisinin, Dihydroartemisinin, 10b artemether, Arteether, Artesunat, Atovaquon, Suramin, Melarsoprol, Nifurumox, Stibogluconat-Natrium, Pentamidin, Amphotericin B, Metronidazol, clioquinol, Mebendazol, Niclosamid, Praziquantel, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Ivermectin, Bithionol, Oxamniquin, Metrifonat, Piperazin, Embonat.

Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen in den pharmazeutischen Mitteln in Kombination mit Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Artesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantel, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Piperazin, Pyrimin, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol oder Suramin oder mehreren dieser Substanzen vorliegen.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophthalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

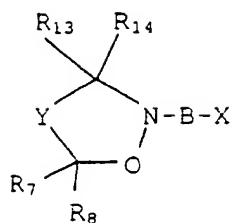
Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I) in Gesamtmengen von etwa 0,05 bis etwa 600, vorzugsweise 0,5 bis 200 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 200, insbesondere 1 bis 60 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen bei Tieren zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

Dem Fachmann sind die Herstellungsverfahren für die erfindungsgemäßen Stoffe z. B. aus der US-P-4 405 357 bekannt.

Patentansprüche

1. Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)



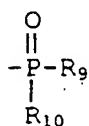
(I)

wobei Y eine C₁₋₃-Alkenylengruppe ist, die mit den Substituenten R₁ und R₂ und gegebenenfalls mit den Substituenten R₃ bis R₆ substituiert ist.

wobei R₁ bis R₈ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, substituierten und unsubstituierten Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkoxy-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Alkoxy-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Aminogruppen und substituierten, unsubstituierten Thio-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Sulfonyl-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Sulfinyl-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen und substituierten oder unsubstituierten Acylresten besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können und

R₁₃ und R₁₄ wie R₁ bis R₈ definiert sind oder gemeinsam eine Oxogruppe bilden.

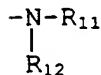
wobei X für die phosphororganische Gruppe



steht, wobei R₉ und R₁₀ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten (C₁₋₂₆)-Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Hydroxy-(C₁₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Acyl, Halogen, OX₉ oder OX₁₀ besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können.

wobei X₉ oder X₁₀ gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten (C₁₋₂₆)-Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Hydroxy-(C₁₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Acyl einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituierten Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können,

oder wobei X für die Aminogruppe



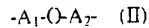
steht, wobei R₁₁ und R₁₂ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituierten und unsubstituierten Alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Cycloalkoxy-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen, substituierten und unsubstituierten Alkoxy-(C₀₋₂₆)-alkylgruppen und substituierten oder unsubstituierten Acylresten besteht, wobei jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jeder Acylrest verzweigt oder unverzweigt und jeder Alkylrest, jeder Alkoxyrest und jede Cycloalkylgruppe gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppen durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können,

wobei B aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus substituierten und unsubstituierten C₁₋₂₆-Alkenylengruppen besteht, wobei ein C-Atom durch ein Sauerstoffatom und ein C-Atom durch ein Schwefelatom ersetzt sein können oder zwei C-Atome durch einen S-Heterocyclus ersetzt sein können und wobei jeder Alkenylenrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und mit ein oder mehreren Hydroxygruppen, Halogengruppen oder Oxogruppen substituiert sein kann.

oder ihren pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Ester und Salze der Ester.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß und R₁₃ und R₁₄ gemeinsam eine Oxogruppe in α-Position zum Stickstoffatom bilden.

3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß Y für eine Methylengruppe steht, die bevorzugt mit zwei Methylgruppen substituiert ist.
 4. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß B für die Ethergruppe (II)



steht, wobei A₁ wegfällt oder ein (C₁₋₉)-Alkylrest ist, und A₂ wegfällt oder aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus (C₁₋₉)-Alkylresten, einem Schwefelatom und einem (C₃₋₈)-Heterocyclen besteht, der mindestens ein Schwefelatom aufweist, besteht.

5. Arzneimittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß A₁ und A₂ jeweils für eine Methylengruppe stehen.
 6. Arzneimittel nach einem Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß B für die Ketogruppe (III)



steht, wobei A₃ und A₄, von denen eines oder auch beide wegfallen können, gleich oder verschieden sind, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus (C₁₋₉)-Alkylresten besteht.

wobei sämtliche (C₁₋₉)-Alkylreste verzweigt oder unverzweigt sein können, eine oder mehrere Doppelbindungen aufweisen können oder mit einer Hydroxylgruppe oder einer Halogengruppe substituiert sein können.

7. Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß A₃ wegfällt und A₄ für eine Methyl- oder eine Ethylengruppe steht.

8. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß B für eine 2-Hydroxypropylen-Gruppe steht.

9. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es ferner einen pharmazeutisch akzeptablen Träger enthält.

10. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es ferner einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff enthält.

11. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen oder mehrere Bestandteile der Gruppe, die aus Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Artesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantel, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyriminum, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol und Suramin besteht.

12. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen oder mehrere Bestandteile der Gruppe, die aus Penicillin, Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxypenicilline, Isoxazolypenicilline, Aminopenicilline, Ampicillin, Amoxixillin, Bacampicillin, Carboxypenicillin, Ticarcillin, Temocillin, Acylaminopenicilline, Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin, Apalcillin, Mecillinam, Cephalosporine, Cefazolin-Gruppe, Cefuroxim-Gruppe, Cefoxitin-Gruppe, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Lefamoxef, Flomoxef, Cefotaxim-Gruppe, Cefozidim, Cefazidim-Gruppe, Cefazidim, Cefpirom, Cefepim, übrige Cephalosporine, Cefsulodin, Cefoperazon, Oralcephalosporine der Cefalexin-Gruppe, Loracarbef, Cefprozil, neuen Oralcephalosporinen mit erweitertem Spektrum, Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Cefuroxim-Axetil, Cefetamet, Cefotiam-Hexetil, Cefdinir, Cefibuten, andere β-Lactam-Antibiotika, Carbapenem, Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Biapenem, Aztreonam, β-Lactamase-Hemmer, Clavulansäure/Amoxicillin, Clavulansäure/Ticarcillin, Sulbactam/Ampicillin, Tazobactam/Piperacillin, Tetracycline, Oxytetracyclin, Rolitetraxlin, Doxycyclin, Minocyclin, Chloramphenicol, Aminoglykoside, Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin, Spectinomycin, Makrolide, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Dirithromycin, Spiramycin, Josamycin, Lincosamide, Clindamycin, Fusidinsäure, Glykopeptid-Antibiotika, Vancomycin, Tecoplanin, Pristinamycin-Derivate, Fosfomycin, Antimikrobielle Folsäureantagonisten, Sulfonamide, Co-Trimoxazol, Trimethoprim, andere Diaminopyrimidin-Sulfonamid-Kombinationen, Nitrofurane, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Gyrase-Hemmer (Chinolone), Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin, Bay Y3118, Nitroimidazole, antimykobakterielle Mittel, Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Capreomycin, Prothionamid, Terrizidon, Dapsone, Clofazimin, Lokalantibiotika, Bacitracin, Tyrothricin, Polymyxine, Neomycin, Kanamycin, Paromomycin, Mupirocin, antivirale Mittel, Acyclovir, Ganciclovir, Azidothymidin, Didanosin, Zalcitabin, Thiacytidin, Stavudin, Ribavirin, Idoxuridin, Trifluridin, Foscarnet, Amantadin, Interferone, Tibol-Derivate, Proteinase-Inhibitoren, Antimykotika, Polyene, Amphothericin B, Nystatin, Natamycin, Azole, Azole zur septischen Therapie, Miconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, UK-109.496, Azole für lokale Anwendung, Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Oxiconazol, Bifonazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ciclopiroxolamin, Tolnaftat, Naftifin, Terbinafin, Amorolfen, Antrachinone, Betulinsäure, Semianthrachinon, Xanthone, Naphtochinone, Aryaminoalkohole, Chinin, Quinidine, Mefloquin, Halofantrin, Chloroquin, Amodiaquin, Acridin, Benzonaphthylidin, Mepacrin, Pyronaridin, Dapsone, Sulfonamide, Sulfadoxin, Sulfalene, Trimethoprim, Proguanil, Chlorproguanil, Diaminopyrimidine, Pyrimethamin, Primaquin, Aminochinoline, WR 238.605, Tetracyclin, Doxycyclin, Clindamycin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Artemisinin, Dihydroartemisinin, 10b Artemether, Arteether, Artesunat, Atovaquon, Suramin, Melarsoprol, Nifurtimox, Stibogluconat-Natrium, Pentamidin, Amphoterizin B, Metronidazol, clioquinol, Mebendazol, Niclosamid, Praziquantel, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Ivermectin, Bithionol, Oxamniquin, Metrifonat, Piperazin, Embonat besteht.

13. Verwendung eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Behandlung von infektiösen Prozessen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze oder Parasiten hervorgerufen werden.

14. Verwendung nach Anspruch 13 zur Behandlung von Infektionen, die durch Bakterien hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes, Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces, Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphtheriae und Corynebacterium pseudotuberculosis, Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium, Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci, Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria monocytogenes, Bakterien der Art Erysipelthrix rhusiopathiae, Bakterien der Gattung Clostridium, Bakterien der Gattung Yersinia, der Spezies Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica und Yersinia ruckeri, Bakterien der Familie Mycoplasmataceae, der Gattungen Mycoplasma und Ureaplasma, insbesondere die Art Mycoplasma pneumoniae, Bakterien der Gattung Brucella, Bakterien der Gattung Bordetella, Bakterien der Familie Neisseriaceae, insbesondere der Gattungen Neisseria und Moraxella, insbesondere die Arten Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae und Moraxella bovis, Bakterien der Familie Vibrionaceae, insbesondere der Gattungen Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas und Photobacterium, insbesondere die Arten Vibrio cholerae, Vibrio anguillarum und Aeromonas salmonicida, Bakterien der Gattung Campylobacter, insbesondere die Arten Campylobacter jejuni, Campylobacter coli und Campylobacter fetus, Bakterien der Gattung Helicobacter, insbesondere die Art Helicobacter pylori, Bakterien der Familien Spirochaetaceae und der Leptospiraceae, insbesondere der Gattungen Treponema, Borrelia und Leptospira, insbesondere Borrelia burgdorferi, Bakterien der Gattung Actinobacillus, Bakterien der Familie Legionellaceae, der Gattung Legionella, Bakterien der Familie Rickettsiaceae und Familie Bartonellaceae, Bakterien der Gattungen Nocardia und Rhodococcus, Bakterien der Gattung Dermatophilus, Bakterien der Familie Pseudomonadaceae, insbesondere der Gattungen Pseudomonas und Xanthomonas, Bakterien der Familie Enterobacteriaceae, insbesondere der Gattungen Escherichia, Klebsiella, Proteus, Providencia, Salmonella, Serratia und Shigella, Bakterien der Familie Pasteurellaceae, insbesondere der Gattung Haemophilus, Bakterien der Familie Micrococcaceae, insbesondere der Gattungen Micrococcus und Staphylococcus, Bakterien der Familie Streptococcaceae, insbesondere der Gattungen Streptococcus und Enterococcus und Bakterien der Familie Bacillaceae, insbesondere der Gattungen Bacillus und Clostridium besteht, und bei der Helicobacter-Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes.
15. Verwendung nach Anspruch 13 zur Behandlung von Infektionen, die durch Viren hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Viren der Gattung Parvoviridae, insbesondere Parvoviren, Dependoviren, Densoviren, Viren der Gattung Adenoviridae, insbesondere Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren, Viren der Gattung Papovaviridae, insbesondere Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (sogenannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Mjopapovaviren, Viren der Gattung Herpesviridae, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, humanes Herpesvirus 6, humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8, Viren der Gattung Poxviridae, insbesondere Pockenviren, Orthopox-, Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Capriviren, Leporipoxviren, primär hepatotropen Viren, insbesondere Hepatitisviren, wie Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren, insbesondere sämtliche Hepatitisviren, wie Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren, Viren der Gattung Picornaviridae, insbesondere Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren, Viren der Gattung Calciviridae, insbesondere Hepatitis-E-Viren, Viren der Gattung Reoviridae, insbesondere Reoviren, Orbiviren, Rotaviren, Viren der Gattung Togaviridae, insbesondere Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestviren, Rubellavirus, Viren der Gattung Flaviviridae, insbesondere Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus, Viren der Gattung Orthomyxoviridae, insbesondere Influenzaviren, Viren der Gattung Paramyxoviridae, insbesondere Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus, Viren der Gattung Rhabdoviridae, insbesondere Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskulares Stomatitisvirus, Viren der Gattung Coronaviridae, insbesondere Coronaviren, Viren der Gattung Bunyaviridae, insbesondere Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus, Hantaanvirus, Viren der Gattung Arenaviridae, insbesondere Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus, Viren der Gattung Retroviridae, insbesondere Retroviren, alle HTL-Viren, humanes T-cell Leukämievirus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, alle HI-Viren, Viren der Gattung Filoviridae, insbesondere Marburg- und Ebolavirus, Slow-Viren, Prionen, Onkoviren und Leukämieviren besteht.
16. Verwendung nach Anspruch 13 zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen verursacht durch einzellige Parasiten, nämlich Erreger der Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

- Leerseite -

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)